

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

1945

THÈSE

781

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Olga KAPLAN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 2 Juillet 1914, à Saint-Petersbourg (Russie)

19 JUILL 1940

Histoire du Traitement des Anémies par le Fer

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Olga KAPLAN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 2 Juillet 1914, à Saint-Petersbourg (Russie)

Histoire du Traitement des Anémies par le Fer

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	FIESSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE.
»	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESAILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique Médicale.
BRULÉ	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIAN	
MOREAU	
PIEDELIEVRE	
SÉZARY	} Clinique Obstétricale.
DUVOIR	
GASTINEL	

MM.	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	} Clinique Obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma très profonde affection

A MES AMIS

A TOUS LES MIENS

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies Mentales
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A M. PAUL CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a suggéré l'idée de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre très respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

M. le Professeur ACHARD
M. le Professeur CUNÉO
M. de Docteur RENÉ BÉNARD
M. le Professeur agrégé CADENAT

Externat :

M. le Docteur CHEVRIER
M. le Docteur PARAF
M. le Professeur agrégé LÉVY-VALENSI
M. le Professeur agrégé CHEVALLIER
M. le Professeur NOBÉCOURT
M. le Docteur TIXIER

INTRODUCTION

Nous allons étudier très brièvement l'histoire du traitement des anémies par le fer.

Nous nous contenterons de faire une brève énumération des auteurs qui ont préconisé la thérapeutique martiale dans l'ancien temps ; ensuite, nous passerons très rapidement en revue les idées générales actuelles sur l'emploi du fer dans les anémies.

Nous verrons au cours de ce travail combien les notions que nous possédons actuellement à ce sujet ont été difficiles à établir, et combien chaque point particulier a exigé de discussions mouvementées.

Il semble que l'on soit arrivé actuellement à certaines conclusions, mais ne nous hâtons pas de les affirmer, sachant combien tous ces faits, qui semblent actuellement démontrés expérimentalement, peuvent être démentis.

LE FER DANS L'ANCIEN TEMPS

Dès la plus haute antiquité, on a attribué des vertus médicamenteuses au fer. Mélampe d'Argos, il y a 3.200 ans, rendait à Iphiclès la vigueur perdue en faisant éteindre un fer ardent dans le vin que devait boire le héros.

La rouille fut ensuite la préparation martiale la plus employée.

On l'appelait autrefois safran ou crocus de Mars et Dioscoride en parle dans ses œuvres.

Mais il donnait aussi le fer sous une autre forme. Il préconisait l'eau et le vin dans lesquels on avait éteint un morceau de fer rougi au feu.

Dioscoride recommande les ferrugineux pour arrêter les suintements, hémorragies, flux et écoulements: il pensait que le fer agissait en resserrant les fibres des tissus et les débarrassait des liquides en excès.

D'ailleurs, en Allemagne, on trouvait encore, il y a quelques années, des gens qui prenaient le fer par ce procédé. Dans les brasseries, des consommateurs se faisaient servir de la bière dans laquelle on avait plongé un morceau de fer rougi à blanc.

Ce fut seulement au temps de Paracelse (1493-1541) que la médication ferrugineuse entra définitivement dans la pratique médicale.

La préparation employée était toujours la rouille (safran de mars).

On soumettait le fer à la calcination philosophique. « A cette époque, on admettait que le fer ramené à l'état de crocus ou safran, bien plus que le fer ordinaire avait ses pores ouvertes et par conséquent était propre à recevoir l'impression des humeurs de l'organisme et par suite à les modifier. »

Donc en calcinant le fer, en lui enlevant par ce moyen le mauvais soufre qu'il renfermait, les alchimistes ouvraient les fibres du métal, le rendaient plus divisible, et partant plus facile à dissoudre.

S'ils ajoutaient à la calcination l'emploi d'un acide et en dernier lieu le traitement désigné par eux sous le nom de calcination philosophique, ils obtenaient un remède doué des plus souveraines vertus. Tel était primitivement le safran de mars.

Un peu plus tard, on se mit à exposer, au mois de Mai ou dans les trois mois du printemps de la limaille de fer à l'action de la rosée qui y déposait « ses précieuses vertus semblables à celles qui, réveillant la nature engourdie, y déterminait les admirables phénomènes se passant à ce moment de l'année dans le règne végétal ».

Parfois, on traitait la limaille simplement avec de l'eau de pluie — mais la pluie devait être tombée 8 jours avant ou 8 jours après l'équinoxe de Mars, à ce moment unique où l'air, disait-on, était tout rempli des vraies semences célestes.

Enfin, on pouvait obtenir le safran de Mars en le traitant par l'eau distillée de miel.

D'ailleurs, tous ces produits coûtaient très cher, et la majorité du peuple prenait de l'eau ferrée ordinaire, obtenue en faisant macérer des clous rouillés dans une bouteille d'eau. Tous ces produits étaient employés dans de nombreuses affections, et on peut citer Thibaut le Lorrain : « c'est un puissant apéritif et désopilatif, servant à la jaunisse, aux pâles couleurs des filles, à provoquer les menstrues et à désopiler la rate et le mésentère ».

Dès cette époque d'ailleurs, on commence à employer le fer métallique. La plupart des savants de ce temps-là le rejetaient encore car il était trop compact, disaient-ils, et était rendu tel qu'on l'avait absorbé. Parfois on attribuait au fer métallique un rôle passif — il pouvait fixer et entraîner les sels viciés du corps.

Au début des temps modernes, Johannes Lange en 1520, traite pour la première fois la chlorose par le fer.

Dans les œuvres de Sydenham (1624-1689) on lit des précisions sur l'administration du fer dans les chloroses.

Il classait la chlorose dans l'hystérie (maladie la plus commune après la fièvre).

En 1681, il préconise comme traitement, après une saignée et une purgation, du fer pendant 30 jours. Chez les malades fatigués, il donne du fer dès

le début du traitement. Au début il a employé l'acier en substance, ensuite du fer ou de l'acier dissous dans du vin froid du Rhin (il appelle chalybdeate le fer que l'on absorbe sous forme de liquide). Il donnait 50 cgr.-1 gr. de fer par jour.

Dans certains cas de chlorose, dans les aménorrhées où le fer médicamenteux ne suffit pas, Sydenham conseille les eaux ferrugineuses (Turnbridge). D'ailleurs, Sydenham n'attribuait pas de vertu spéciale aux eaux minérales et ne les considérait que comme une solution de fer dans l'eau.

Dans les 150 années qui suivent, les résultats obtenus avec la médication ferrugineuse semblent moins bons.

Ettmuller et Lémery en 1690 emploient encore le fer en poudre dans les maladies causées par l'acidité des premières voies. Ils pensaient que le fer s'incorporait à ces acides, leur faisait perdre leur acrimonie et les entraînait avec lui dans les selles (noires). D'ailleurs c'est Lémery qui (avec la collaboration de Geoffroy) trouve pour la première fois du fer dans les cendres du sang.

A cette époque, le safran de Mars avait perdu son prestige, et toutes les recherches semblent prouver la supériorité de la limaille de fer. On peut citer les travaux de Fallope, de Stoll, de Sydenham, de Lémery fils, qui attribuent cette supériorité à la plus grande solubilité du fer à l'état naturel. Le fer, à un état d'extrême division, est facilement dissous et salifié par les sucs organiques, en particulier par

le suc gastrique, tandis que la rouille est souvent réfractaire à toute attaque et traverse inutilement l'économie sans produire ni subir de changement.

Pourtant, on lit dans Pierre Pomet, traduit par Lémery et Tournefort, et publié à Londres en 1712 dans Histoire complète des Drogues, qu'on donnait de 0,6 à 2,5 grammes par jour de crocus martis dans les chloroses — les méthodes employées pour préparer le safran sont celles que nous avons exposées plus haut.

Chomel vante aussi la limaille de fer — elle lui paraît moins désagréable à prendre, son action lui semble plus sûre. Lémery fils l'abandonne, car la division du métal lui apparaît insuffisante — aussi avait-il trouvé un nouveau mode de division consistant dans le traitement par l'eau de la limaille pulvérisée — au contact de l'air — c'est l'Ethiops Martial (oxyde de fer noir).

On employait tous les oxydes de fer, pourvu qu'ils se dissolvent facilement dans un excès d'acide.

On préparait ces oxydes de différentes façons : on chauffait la rouille avec des matières organiques, avec de l'huile, on calcinait du safran de Mars avec du vinaigre.

Tous ces modes de préparation sont inférieurs à ceux de Lémery fils. Aussi, peu à peu les médecins perdent confiance et l'usage du fer se raréfie. La limaille de fer subit aussi une sorte de proscription, car on admettait, avec Barbier, que la porphyrisation, par la chaleur qu'elle développe, a pour

résultat de favoriser la combinaison du fer avec l'oxygène de l'air et d'en faire un oxyde aussi inactif que les autres.

D'ailleurs pendant tout ce temps, le fer était employé d'une façon absolument empirique. Stahl le considérait comme fortifiant et tonique. Ettmuller et Geoffroy invoquaient la stypticité et l'astringence qui resserre les fibres des vaisseaux et des tissus et qui augmente leur élasticité en les débarrassant de la lymphe en excès.

En 1663, on voit apparaître pour la première fois des travaux essayant de justifier l'emploi du fer.

C'est Gardan qui montre la présence du fer dans le sang.

En 1713, Geoffroy et Lémery constatent l'existence du fer dans la plupart des plantes et des animaux.

Dès 1746, Manghini montra que l'on pouvait augmenter le fer du sang en se nourrissant d'aliments riches en fer.

En 1757, il reconnut que le fer, que l'on savait déjà exister dans l'économie, était localisé dans le sang, et particulièrement dans les globules rouges.

La même année, on montre que le fer existant dans l'organisme animal était surtout contenu dans le sang et que la richesse de la couleur de ce liquide était en rapport avec la quantité de fer qu'il possédait.

Le cruor et surtout les globules en contiennent plus que le sérum.

Berzélius, Lecamu, Mulder, Robin et Verdeil montrent que le fer entre comme principe constitutif de la matière colorante du sang (qu'ils appellent hématosine) et qu'il en est inséparable.

C'est seulement après les travaux de Funke, continués par Peyer et Hoppe Seyler, que l'on a précisé que cette matière colorante était l'hémoglobine, et jusqu'à ces dernières années, on admettait qu'elle contenait tout le fer du sang. Actuellement, on arrive à doser des quantités infimes contenues dans le sérum.

En 1789, Lorry a montré expérimentalement la réalité de l'absorption du fer à l'état de limaille. Il a constaté la présence de fer dans les urines d'un malade qui prenait du fer sous cette forme.

LE FER AU XIX^e SIÈCLE

Pierre Blaud, médecin de Beaucaire, en 1831, a fait faire un pas considérable à la thérapeutique ferrugineuse.

Avant toute numération globulaire, il montre la vraie nature de la chlorose, et sa guérison en 10 à 32 jours par le fer.

Il explique les échecs précédents par les trop petites doses de fer employées.

Il prescrivait :

Sulfate ferreux 0 gr. 3

Carbonate de potassium 0 gr. 1

(par pilule).

Ces pilules devaient contenir du miel, du sucre, des poudres isolantes : agents conservateurs jusqu'au moment de la dissolution dans le suc gastrique.

Il donnait, les

1^{er}, 2^e, 3^e jours : 1 pilule au lever et au coucher.

4^e, 5^e, 6^e jours : 1 pilule 3 fois par jour.

7^e, 8^e, 9^e jours : 2 pilules matin et soir.

10^e, 11^e, 12^e jours : 2 pilules 3 fois par jour.

13^e, 14^e, 15^e jours : 3 pilules 2 fois par jour.

16^e et jours suivants : 4 pilules 3 fois par jour.

Il donnait ainsi de 0 gr. 4 à 1 gr. 6 de carbonate de fer par jour, ce qui est l'équivalent de 1 à 4 gr. de sulfate de fer.

Il croyait que le bon effet des pilules était dû à l'état finement pulvérisé du carbonate de fer et à l'addition du carbonate de potassium. Le carbonate de fer est très altérable — il est utilisé ici à l'état naissant, produit par la réaction dans l'estomac du carbonate de sodium sur le sulfate de fer.

Il insistait sur l'emploi des sels de fer — et les hautes doses.

Le neveu de P. Blaud, Auguste Blaud, a commercialisé les pilules sous le nom de véritables pilules du Docteur Blaud.

Cinq ans après Blaud, Alfred Vallet, pharmacien à Paris et Docteur en Médecine, fait une préparation analogue avec des quantités de sucre plus fortes pour rendre la préparation plus stable.

A la suite de cette publication, il y eut de nombreuses discussions à l'Académie et deux courants se firent jour parmi les médecins, les uns vantant la supériorité des Pilules de Blaud, les autres celles de Vallet.

Cruveilhier, en 1832, cite le texte de Forcroy : « le fer est peut-être le seul métal parmi ceux qui ont une activité médicamenteuse qui ne doive pas être rangé parmi les poisons ».

Dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, on continue à glorifier l'action du fer dans la chlorose.

D'après Claude Bernard, les ferrugineux agissent principalement sur le tube digestif comme eu-peptique.

Il nie l'absorption du fer. Se basant sur ses expériences, il a montré qu'après ingestion de fer, la quantité de ce métal contenu dans la veine-porte n'augmentait pas et qu'on retrouvait dans l'intestin la presque totalité du fer ingéré.

Trousseau, en 1878, dans *Les Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu*, écrit : « Le fer occupe ici un rang presque aussi important que le quinquina dans le traitement de la fièvre intermittente. »

Il prétend qu'à la chlorose, maladie chronique, il faut opposer une thérapeutique chronique :

Le fer doit être administré longtemps et il faut souvent y revenir, en laissant entre chaque reprise des intervalles d'autant plus grands que la santé sera plus parfaite. Le fer est un des médicaments dont les doses varient le plus pour obtenir un effet semblable.

Il conseille comme préparations : la limaille, l'étiops martial, et surtout il recommande le sirop de citrate de fer ammoniacal — 15 gr. de sel pour 500 gr. de sirop — il en donne 1 à 4 cuillerées à café à chaque repas. Il mentionne aussi les eaux ferrugineuses de Pougues, de Spa, de Schwalbach.

Pour Trousseau, il n'est pas indispensable que l'agent thérapeutique fer fournisse au sang le fer qui manque. Il suffit que la préparation martiale mette les organes dans des conditions de santé tel-

les, que ceux-ci trouvent en eux la puissance nécessaire pour assimiler le fer des aliments. Nous verrons plus loin une théorie assez récente qui considère l'action du fer sous un angle semblable. Trousseau précise bien que l'anémie et la chlorose ne sont pas la même maladie, et « s'il y a dans la chlorose une anémie profonde, il ne s'ensuit pas le moins du monde que les anémies soient des chloroses », et Trousseau déconseille formellement le fer dans les anémies non chlorotiques.

En 1869, en Allemagne, Niemeyer, vante les pilules de Blaud, et préconise des doses très élevées — il cite les observations de quelques-uns de ses malades qui n'ont guéri qu'au moment où on a augmenté les doses de fer.

Immerman, en 1877, dit que la dose est plus importante que le sel de fer employé.

Osler, en 1892, donne encore les pilules de Blaud, remaniées par Niemeyer — chaque pilule contient 2 gr. de sulfate de fer — il donne 1 à 3 pilules, 3 fois par jour.

C'est en 1890 que l'on commence à diminuer les doses de fer — les résultats deviennent d'ailleurs nettement moins bons.

Bunge, dont nous reparlerons encore, préconise uniquement le fer organique, Mac Callum, d'autre part, prouve que le fer inorganique est absorbé (par la partie supérieure de l'intestin).

Bunge nie complètement l'absorption du fer médicamenteux. D'après lui, l'organisme est en dé-

ficite de fer parce qu'il est devenu incapable d'utiliser le fer alimentaire. Chez les chlorotiques, il y aurait primitivement ou secondairement des troubles digestifs caractérisés par la formation en quantité anormale d'hydrogène sulfuré ou de sulfures alcalins ; ces composés immobiliseraient le fer alimentaire sous forme de sulfure insoluble, et dès lors, inabsorbable.

Mais si, à de pareils malades, on administre du fer médicamenteux, ce fer, plus attaquable par l'hydrogène sulfuré que le fer alimentaire, est transformé le premier en sulfure de fer. Il débarrassera donc le tube digestif des éléments qui avaient pour but d'immobiliser le fer alimentaire et ce dernier pourra être absorbé.

Pour Bunge, lorsqu'on administre du fer médicamenteux à un anémique, ce n'est pas le fer médicamenteux qui est absorbé par l'organisme ; ce fer se comporte comme simple agent de salubrité, son action se borne à débarrasser l'intestin des nuisances qui s'opposeraient à la libre circulation et à l'absorption du fer alimentaire, le seul élément ferrugineux vraiment noble et utilisable par l'organisme.

A la fin du siècle dernier, la médication martiale a fait de grands progrès. Hayem semble en avoir établi les bases scientifiques.

Il dit que le fer est le médicament en quelque sorte spécifique de l'anémie spontanée ou chlorose.

Il est nécessaire d'introduire du fer pour re-

constituer l'hémoglobine et rendre normale l'évolution des hématies. Il donne la préférence aux protosels de fer, facilement attaqués par l'acide chlorhydrique du suc gastrique, et même dans certains cas facilite cette action par l'administration de limonade chlorhydrique après les repas.

« La propriété des ferrugineux bien choisis d'augmenter la charge des hématies en hémoglobine est tellement prononcée, qu'elle s'exerce même dans le cas d'anémie grave, lorsque l'organisme ne peut plus former une quantité suffisante d'hématies. En effet, dans ces conditions, lors même que le nombre des globules rouges n'augmente pas ou diminue, le fer détermine encore une élévation notable dans la proportion de matières colorantes contenues dans les hématies considérées individuellement.

Hayem a établi que l'action du fer est due à l'assimilation de ce principe et que nul autre que ce médicament ne peut le remplacer.

Avec Regnault, il a montré que le Ferrocyanure de K par exemple qui traverse l'économie sans laisser de trace de son passage, est incapable de contribuer à la réparation hématique.

Certains auteurs avaient pensé que le traitement ferrugineux agissait chez les chlorotiques comme excitant de l'appétit. Hayem a étudié l'action de l'hydrothérapie et des inhalations d'oxygène pres-

crites dans ce but. Celles-ci ont stimulé le mouvement nutritif, mais sans modifier la lésion du sang.

Il conclut donc que le Fer exerce, grâce à son rôle dans la constitution du globule sanguin, une action spéciale qu'aucun médicament, qu'aucune pratique thérapeutique ne peut suppléer. Cette action se traduit dans un sang où les hématies sont déviées de leur évolution normale, par un retour plus ou moins rapide, au type physiologique.

A cette époque, quels sels employait-on ? Certains auteurs préféraient les sels de peroxyde dans la chlorose, car c'est dans cet état (albuminate ferrique) que l'on trouve le fer dans le globule rouge.

D'autres semblaient préférer les sels de protoxyde parce qu'ils sont mieux absorbés, mieux assimilés. Parmi les sels ferreux, citons le carbonate, le lactate, le sulfate, l'iodure, le chlorure.

Parmi les sels ferriques mentionnons le perchlorure, le chlorure ammoniacal, le citrate, le tartrate ferrico-potassique, et le sous-carbonate.

Encore plus près de nous, nous voyons continuer la thérapeutique martiale dans les anémies. Mais d'abord les doses employées sont petites, ensuite nous voyons de multiples discussions s'élever — certains auteurs préconisent le fer inorganique, d'autres lui retirent toute utilité. Auparavant, on pensait que le fer métallique était résorbé par l'intestin et transformé en hémoglobine par l'organism-

me. Hausermann et Abderhalden prétendent que le fer inorganique n'agit que comme stimulant des fonctions hématopoïétiques — ils prétendent que le fer organique est seul assimilé. Mais ensuite nous voyons Hamburger condamner le fer organique comme n'étant pas absorbé — car tout le fer ingéré se retrouve dans les selles.

Ce n'est que tout récemment que l'on semble avoir tiré au clair le mode d'action des différents sels de fer et que l'on a précisé les doses utiles.

LE FER A L'ÉPOQUE ACTUELLE

Essayons de mettre au point les données que nous possédons actuellement sur la thérapeutique martiale.

Nous ne ferons qu'un bref résumé, car de nous étendre sur chaque point particulier dépasserait le cadre de notre travail.

L'organisme contient à peu près 3 gr. de fer — dont 2 gr. 50 dans le sang et 0 gr. 50 dans divers organes. Une alimentation contenant 0 gr. 05 de fer par jour suffit pour maintenir l'équilibre et compenser les pertes. 30 mgr. de fer sont éliminés chaque jour par l'intestin.

L'absorption du fer est encore discutée. De nombreux auteurs se rangent derrière l'opinion de Claude Bernard et de Bunge, qui, pour des raisons différentes et dont nous avons parlé plus haut, ont nié cette absorption. D'autres suivent l'avis de Kunkel. Ce dernier a nourri des souris avec des aliments humectés de substances ferrugineuses et a noté que les organes de ces souris contenaient 3 fois plus de fer que ceux des animaux témoins — il conclut donc que le fer est absorbé.

Par quel organe cette absorption se fait-elle ? Par le duodénum, semble-t-il. Mac Callum, Gaule, Hochaus et Quincke ont surtout étudié cette question.

Le fer est éliminé en majeure partie par l'intestin. Certains auteurs ont voulu s'opposer à ces faits, mais il semble pourtant que la voie intestinale soit la principale voie d'élimination du fer.

Quant au fer le plus facilement assimilable, bien des discussions se sont élevées à ce sujet. Pour Mac Leod Munro, il semble que le fer inorganique soit mieux assimilable que le fer organique. Aporti partage son opinion. Hausermann et Abderhalden sont de l'avis contraire, pour eux le fer organique est seul absorbable.

Williamson et Ets, en 1925, soutiennent aussi l'inefficacité du fer inorganique. Après avoir longuement expérimenté sur des rats et des chiens, ils concluent que le fer est sans action sur les anémies provoquées chez ces animaux par des saignées. Ils prétendent que le fer organique est bien absorbé, qu'on en trouve dans le foie et la rate, mais qu'il n'est pas transformé en hémoglobine. Encore plus près de nous, Heath, Strauss et Castle semblent démontrer au contraire que le fer se transforme facilement en hémoglobine. Le fer organique paraît avoir surtout une action eutrophique remarquable, mais nous pensons qu'on peut s'allier à l'avis

de Pouchet : « En principe, les combinaisons organiques ne sont pas préférables aux combinaisons minérales ».

Fontès et Thivolle, en 1933, ont proposé une nouvelle théorie. D'après ces auteurs, une partie du fer alimentaire organique est d'abord ionisée dans l'estomac, puis réduite sous forme ferreuse. L'ion ferreux est ensuite absorbé dans la zone acide du duodénum. L'adjonction à des composés martiaux ionisables de substances capables de donner des complexes non ionisés annihile l'absorption. Ces auteurs admettent donc que l'ionisation commande l'absorption ; seules les substances ionisées ou ionisables permettent à l'organisme la construction de l'hémoglobine.

Quels sont les sels de fer employés actuellement ? Après maintes expériences, Starkenstein et Weden en 1928 ont voulu mettre la question au point. Ils ont conclu que les sels ferreux étaient seuls actifs, les sels ferriques étant considérés par eux comme inefficaces.

On a tendance à employer surtout le fer sous forme métallique ou de sel inorganique. On peut reprocher à ces préparations leur astringence : il suffit de leur ajouter un laxatif ; les solutions peuvent noircir les dents, on les aspire avec un chalumeau (traitement ferrugineux dans les villes d'eau).

Les préparations organiques contiennent très peu de fer. Le peptonate de fer contient 4 o/oo de fer et l'hémoglobine 3 o/oo.

Le fer réduit a encore de nombreux adeptes, surtout à l'étranger. Pourtant, ses avantages ont été longuement discutés. Il n'est absorbable que si l'estomac est tout à fait normal. Il se combine à l'acide chlorhydrique de l'estomac, et dans les cas d'hypochlorhydrie, il peut provoquer des dyspepsies en absorbant tout l'acide chlorhydrique. Dans ces cas, il est recommandé de donner un peu d'acide chlorhydrique au malade pour faciliter la digestion du fer.

Parmi les sels insolubles qui semblent se solubiliser en présence du ClH de l'estomac en se transformant en protochlorures, citons le protosalate et le lactate très actif, mais dont le goût est très mauvais.

Le protosalate, surtout préconisé par Hayen, conserve encore actuellement de nombreux partisans. Il est surtout employé dans les anémies infantiles, où il est très bien supporté. Tout au plus faut-il parfois l'additionner d'une dose égale de rhubarbe pour éviter son effet constipant. On en donne, suivant l'âge, 10-20 cgr. à 2-3 grammes par jour.

Le sous-carbonate de fer ou safran de mars apéritif est aussi employé avec succès ; pour être bien supporté, il faut que ce sel soit pur, mais dans ces conditions on peut l'employer très longtemps sans inconvénients.

On emploie aussi des sels plus complexes, le citrate de fer ammoniacal, par exemple. Les solu-

tions de ce sel étant altérables, il est surtout recommandé en granules. Helen Mac Kay, qui a étudié l'anémie des enfants londoniens, a constaté que cinquante centigrammes de citrate de fer pouvaient prévenir l'anémie de la première enfance.

Fontès et Thivolle préconisent l'emploi du sulfocyanate de fer — il est absorbé de façon irrégulière ; ce sel semble donner de bons résultats pour les hématies, mais augmenter assez peu la valeur de l'hémoglobine.

Le cacodylate de fer est employé en injection intraveineuse — on a noté parfois un léger choc chez les malades, mais l'utilisation du fer par cette voie est parfaite.

Plus récemment encore, on a préconisé des injections intra-médullaires de fer dans les anémies graves. Il semble que l'on ait obtenu de très beaux résultats par cette méthode.

Dans les anémies infantiles, l'association fer-cuivre semble multiplier les effets anti-anémiantes du fer, et est souvent bien supportée.

D'autres associations sont possibles : l'association à des produits végétaux et même à certaines albumines organiques semble avoir donné de beaux résultats.

L'incompatibilité qui existe entre les solutions ferrugineuses et les tanins n'est pas dangereuse. On peut d'ailleurs solubiliser le tannate de fer, en ajoutant un peu de glycérine.

Quelle action ont les sels de fer sur le sang ?

Ils augmentent d'une part le taux de l'hémoglobine, d'autre part celui des hématies. Ils agissent principalement dans les anémies hypochromes, ce qui montre qu'ils ont une action surtout nette sur l'hémoglobine.

Hayem, à la fin du siècle dernier, a précisé l'amélioration obtenue par le fer. Celle-ci se fait en deux temps : d'abord il y a formation d'un grand nombre d'hématies, petites et peu colorées ; ensuite les hématies sans se multiplier, régularisent leur taille, et se chargent en hémoglobine.

Voyons maintenant dans quelles anémies on donne du fer. Même les partisans les plus acharnés de la médication martiale savent que parfois on note des échecs.

Ainsi les anémies post-hémorragiques sont diversement influencées par le fer.

Les anémies par grosse hémorragie après un accouchement sont peu influencées. Les anémies post-abortum par contre réagissent mieux au traitement martial. Les pertes de sang continuelles, répétées, celles du fibrome, par exemple provoquent une anémie où le fer donne d'assez bons résultats.

Les anémies qui semblent n'être qu'un symptôme au cours de certaines maladies infectieuses aiguës ou subaiguës, ne semblent pas sous la dépendance de la médication ferrugineuse. Dans ces cas, il faut s'attaquer à la maladie causale.

De même dans les affections chroniques, parfois on semble noter une influence assez nette du traitement ; d'autres fois au contraire, il faut instituer pour commencer un traitement rationnel, ensuite seulement, le fer pourra agir.

Dans les anémies cancéreuses, le fer n'a aucune action.

On l'emploie avec succès dans les anémies par insuffisance d'apport ferrugineux ; ce qui est facilement compréhensible — par exemple chez les nourrissons trop longtemps maintenus à un régime carencé ou uniquement lacté.

On l'utilise dans les anémies de la puberté et dans celles de la ménopause, où on peut attribuer peut-être un rôle au facteur endocrinien, dans les anémies des ictériques et des hépatiques, dans les anémies des convalescents.

A petites doses d'ailleurs, le fer est conseillé chez les affaiblis, les surmenés, les infectés chroniques torpides.

C'est dans les anémies accompagnant la gastrite achylique chronique et surtout *dans la chlorose que le fer semble vraiment le médicament spécifique.*

Dans toutes les affections qui s'accompagnent de la diminution du nombre des globules rouges, avec *baisse considérable de l'hémoglobine*, le fer est indiqué.

Par extension dans certains symptômes, comme le prurit vulvaire, par exemple, qui semblent

dépendre du même facteur que la chlorose, le fer est préconisé et employé avec succès.

Dans ces cas, on note toujours au tubage gastrique et à la gastroscopie les signes presque pathognomoniques : l'achylie gastrique et des plaques d'atrophie au niveau de la muqueuse gastrique. Dans ces cas, nous avons vu employer avec beaucoup de succès du fer.

Quels sont les malades auxquels le fer est contre-indiqué ? Ce sont les tuberculeux pulmonaires congestifs, les pléthoriques, les femmes sujettes aux ménorragies menstruelles, les dyspeptiques.

Voyons maintenant les doses de fer employées actuellement.

Ces dernières années, les hautes doses semblent avoir prévalu. En 1917 Lichtenstein, en 1922 Lindberg les préconisaient en Suède. Des auteurs d'autres pays se rangèrent ensuite à leur opinion, Naegeli, Adler en Suisse, P. Chevallier en France, Rauch en Allemagne, Ben Hamou en Algérie. On a constaté qu'ils ne provoquaient aucun des troubles digestifs qu'on leur attribuait précédemment, et qu'on pouvait les donner pendant un temps assez long.

Naegeli pourtant ne conseille pas de donner de hautes doses d'emblée, seulement après échec des petites doses. Van Noorden préconise de hautes doses d'emblée ; il pense que le fer agit par excitation de la moelle osseuse, l'excitation étant directe ou indirecte — et non par la substitution du fer man-

quant. Il pense que 0 gr. 1 de fer métallique sont nécessaires pour le traitement des chloroses, mais pour avoir 0 gr. 1 de fer métallique, il faut 0 gr. 10 de fer réduit, 0 gr. 20 de carbonate de fer, 0 gr. 50 de lactate de fer, 50 gr. de teinture de fer composée, 142 gr. d'hématogène.

Lichtenstein, dans les anémies infantiles, donne 3 fois par jour 0 gr. 50 de lactate ferreux.

Adler conseille 1 gr. de fer réduit. Lindberg, dans les anémies post-grippales, donne 1 gr. de fer réduit 3 fois par jour.

Meulegracht en donne aussi 3 gr. dans certaines anémies de l'adulte ; il a donné jusqu'à 10 gr. de fer réduit par jour sans inconvénients. Il n'a d'ailleurs pas noté d'avantages spéciaux de ces très fortes doses. La plus grande partie du fer se retrouve dans les selles, inchangée.

Aux Etats-Unis, on note d'excellents résultats au cours d'anémies hypochromes par l'emploi journalier de 6 gr. de citrate de fer ammoniacal. Heath, dans un article, rapporte 84 observations d'anémies hypochromes dans lesquelles des doses journalières très fortes, correspondant à 1 gr. de fer métallique, ont été nécessaires pour produire une augmentation de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges.

En France, dans le service de notre maître P. Chevallier, nous avons vu employer 6 à 8 gr. de sous-carbonate de fer par jour pendant très longtemps sans aucun inconvénient, avec de très bons

résultats. Il faut seulement dans ce cas veiller à la pureté des produits.

Au lieu de produire l'effet constipant que l'on cite classiquement, ces hautes doses ont plutôt un effet diarrhéique.

Pourtant, il ne faut pas croire que les lésions intestinales contre-indiquent ces doses — car on cite deux observations de diarrhée chronique avec anémie où l'emploi des hautes doses de fer ont provoqué la guérison.

A côté de l'emploi de ces fortes doses, nombre d'auteurs emploient encore des doses moyennes.

Mais il est surtout intéressant de voir utilisées encore actuellement des doses minimales. Les homéopathes, en effet, emploient des doses extrêmement faibles, ils triturent de la limaille de fer avec du sucre de lait ou avec de l'alcool pur ou mélangé à parties égales avec de l'eau. Les homéopathes ne traitent pas uniquement les anémiques par ce «fer-rum metallicum ». Ils en prescrivent aussi à certains dyspeptiques, à certains dysendocriiniens.

A côté du fer médicamenteux, rappelons l'importance du fer alimentaire. Ce fer qui, dans les conditions normales suffit à remplacer le fer éliminé tous les jours, est un précieux adjoint au fer médicamenteux dans le traitement des anémies.

Tout le monde est d'accord pour dire que le fer alimentaire est très bien absorbé et assimilé. Parmi les aliments les plus riches en fer, nous citerons la viande rouge, le jaune d'œuf parmi les aliments

animaux ; les épinards, la chicorée, les choux verts parmi les aliments végétaux. Chez les anémiques, le régime carné additionné de légumes verts, constitue une partie importante du traitement.

On a trouvé ces derniers temps que la chlorophylle avait une composition chimique assez voisine de celle de l'hémoglobine. On s'explique ainsi les avantages des légumes verts.

Le sang frais, pris aux abattoirs, a joui aussi d'une grande vogue ; son action semble complexe, et due à d'autres éléments qu'au fer qu'il contient.

Rappelons aussi que dès la plus haute antiquité on a employé avec succès les eaux ferrugineuses dans le traitement des anémies. Actuellement on utilise surtout les eaux ferrugineuses bicarbonatées, dont la plus importante en France est Forges-les-Eaux, en Belgique Spa. Les eaux ferrugineuses et arsenicales faibles (Bussang, Saint-Nectaire, etc.) sont aussi employées avec succès.

D'autres eaux ferrugineuses peuvent aussi être utilisées, surtout les eaux sulfatées. Ces eaux ferrugineuses sont surtout employées sous forme de boisson.

Ces cures hydrominérales constituent un adjuvant au traitement médicamenteux, mais sauf dans des cas légers, peuvent rarement remplacer celui-ci qui demeure le facteur principal.

CONCLUSIONS

Le fer est le médicament par excellence de certaines anémies.

Il a été employé de tout temps avec des résultats différents, mais presque toujours avec succès.

Son emploi au début fut empirique ; au ^{xix}^e siècle, les recherches scientifiques essayèrent de préciser son mode d'action. Les travaux de Hayem semblent les plus importants à ce sujet.

Pourtant, les discussions portant sur l'absorption ou la non-absorption du fer, sur la préférence à donner au fer organique ou inorganique, sur les modes d'excrétion du fer, sur les doses de fer à employer ont continué jusqu'à ces tout derniers temps.

Actuellement pourtant il semble admis que le fer inorganique est assimilé et actif — surtout sous forme de sel ferreux, que le fer est excrété par l'intestin, que l'on peut et qu'il faut même employer de hautes doses de fer (quelques grammes) sans craindre les troubles digestifs ou autres.

Le fer est presque le spécifique de la chlorose qui est une anémie hypochrome. Pourtant, il est employé utilement dans les anémies d'autre nature

— surtout lorsqu'il s'agit d'élever le taux de l'hémoglobine.

Le mode d'action du fer est encore discuté : substitution du fer manquant ? excitation de la moelle osseuse ? on ne peut encore conclure.

A côté du fer médicamenteux, nous ne devons pas oublier le fer alimentaire et le fer contenu dans les eaux minérales, qui sont un bon adjuvant du traitement. Le fer sous ces deux formes a d'ailleurs été employé de tout temps.

Vu : Le Doyen,
TUFFENEAU.

Vu : Le Président,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Ben Hamou. — Presse médicale, 24 Juin 1936. Le traitement des anémies hypochromes.

Blaud (Pierre). — On the chlorotic maladies and on a method of specific treatment of these affections. Revue médicale française et étrangère, I, 337, 1832.

— Antichlorotique Pills. Bulletin général de thérapeutique, II, 154, 155 — 1832.

Note on Pierre Blaud. — Chronique médicale, XXI, 316, 318, 1914.

Bunge (S.). — Uber die Eisentherapie. Verhandlung a. Cong. f. inn. Med. XIII, 133-147, 1895.

— Lehrbuch der organischen Chemie f. Medicin. Leipzig, 1913.

Chevallier (P.). — Le fer dans les maladies du sang. L'Hôpital, Février 1926.

— Médications chimiques des anémies. Le Monde Médical, N° 829, Paris 1933.

- Christian (H.-A.).* — A short sketch of the treatment of chlorosis with iron. Med. Libr. stud. Hist. LXXI. 176-180, 1903.
- Comby.* — L'anémie infantile et la médication ferrugineuse. Progrès Médical, 30 Oct. 1929.
- Davidson.* — Iron in the treatment of splenic Anaemia. The Lancet, 15 Sept. 1934.
- Hayem.* — Les maladies du sang, 1880, Paris.
- Heath (C.-W.), Strauss (M.-B.) et Castle (W.-B.).* — Quantitative aspects of Iron Deficiency in hypochromic Anemia. J. Clin. Investigation, 11, 1293-1312, Nov. 1932.
- Humphrey (John).* — The origin of Bland's Pills. Pharm. J. XVI, 643-644, 1903.
- Immerman* — Encyclopedia of Practical Medicine William Wood and C^o, 1877, vol. 16, p. 560.
- Lederer (J.).* — Le fer sérique, test clinique, test thérapeutique. Recipe, Louvain, 3^e année, n^o 4, 1939, Janvier.
- Lichtenstein (A.).* — Hämatologische studien an Frühgeborenen Kinder. Jahrbuch f. Kinderk. LXXXVIII, 387-390, 1918.
- Lindberg (G.).* — Uber Anämia nach Influenza Nebst einige Bemerkungen zur Eisentherapie des anämien — Acta Medica Scandinav. LVI, 162, 1922.

- Mac Callum A.B.* — On the absorption of iron in the animal body. J.Physiol. XVI. 268-297, 1894.
- Meulengracht E.* — Large doses of iron in different kinds of anemia. Acta Med. Scandinav. LVIII. 594. 1923.
- Moravitz P. et Kuhl G.* — Modifications sanguines sanguines sous l'influence du fer.... Klinische Wochenschrift, t. IV, N° 1, 1^{er} Janvier 1925.
- Naegeli.* — Zur Frage der Eisenwirkung bei Anämie Speziell bei Chlorosis. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1920, N° 31.
- Zur Dosierung des Eisens. Dr. Albert Adler. Die Vorzüge hoher Dosen. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1920, N° 31.
- Osler (William).* — The principles and practice of Medicine ed. 1. New York, D. Appleton and C°, 1892, p. 695.
- Quincke (H.).* — Über Eisentherapie. Volkmanns Sammlung. Klin. Woche CXXIX, 313-354, 1895 Juillet.
- Russel (L.), Hadar (M.-D.).* — Cleveland. Historical Aspects of Iron Therapy in Anemia. The Journal of the American Medical Association Chicago, vol. III, n° 12. Sept. 17, 1938.

Schulten (H.). — Zur Behandlung hypochrome Anämien mit maximalen Eisendosen. — *Munchner Medizinisch. Wochenschrift*, t. 77. Févr. 1930, N° 9.

Starkenstein (E.) et Weden (H.). — Nouvelle contribution à la pharmacologie et à la physiologie du fer. *Klinische Wochenschrift*, Tome VII, N° 26, 24 Juin 1928.

Starkenstein. — Handbuch der Experimentallen Pharmakologie. A. Hefter and W. Heuner, vol. III, Part. 2, Berlin 1934.

Starkenstein et Skutetzki. — Die neuere Arzneimittel. Berlin 1914.

Stockman (R.). — Treatment of chlorosis by iron and some other drugs. *Brit. M. J.* 1. 881-885, 29 April ; 942-944, 6 May 1893.

Sydenham. — Edited by R.G. Latham. London. Syndenham Society 1850, vol. 2, p. 97.

Trousseau. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 1868, p. 498.

Von Niemeyer (Felix). — A text book of practical medicine, translated by G.-A. Humphreys and C.E. Hockley, New York. D. Appleton and C°, 1869, vol. 2, p. 76.

Von Noorden (K.). — Chlorosis, in Nothmagel C.W. H. Encyclopedia of Practical Medicine, translated by Alfred Steugel, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1909.

Williamson (C.-S.) and Ets (H.-N.). — The value of iron in anemia. Arch. int. Med. XXXVI, 333, Sept. 1925.

Witts (L.-J.). — The therapeutic action of Anemia. The Lancet, n° 1-1, 1936.

